Ueber die
Veränderungen der Froschleber
durch Inanition.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medicinischen Facultät

der

königl. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt von

Ludwig Kux

aus Köln (Rheinpreussen).

Würzburg.

Paul Scheiner's Buchdruckerei.

1886.

Referent: Herr Prof. Dr. Fick.

Die Physiologie verdankt nicht unwichtige Aufschlüsse über die Stoffwechselvorgänge den Beobachtungen, welche an hungernden Tieren gewonnen wurden.

Das Hauptaugenmerk war bei dergleichen Versuchen bisher auf die Art und die Menge der ausgeführten Umsetzungsproducte des Stoffwechsels gerichtet. Wir wissen, wie im Beginne des Hungers die Kurve der Harnstoffausscheidung schnell sinkt, wie dann durch eine gewisse Zeit der Stickstoffumsatz constant bleibt, um endlich durch rasches Absinken mit dem Tode des Tieres abzuschliessen. Durch Hungerversuche wurde auch die Uebereinstimmung im Stoffwechsel bei Fleisch- und Pflanzenfressern festgestellt. Ebenso wichtig sind die Aufschlüsse, welche über die Bedeutung der anorganischen Bestandteile des Tierkörpers gerade durch Hungerversuche gewonnen worden sind.

Der Verfolg der Veränderungen, welche die einzelnen Organe durch länger andauernden Hunger erfahren, ist mit gleicher Gründlichkeit in der Physiologie nicht behandelt.

Wir besitzen zwar eine Reihe von Mitteilungen, welche die Gewichtsabnahme der einzelnen Organe in Folge des Hungers genau in Zahlen angeben. Derartige Versuche liegen vor von *Chossat*, von *Schuchardt*, von *Bidder* und *Schmidt*, zuletzt von *Voit*. Die Versuche

dieser Autoren sind von *Voit* im Handbuch der Physiologie von *Hermann* (Band VI, Teil 1) zusammengestellt.

Ein derartiger Versuch von *Voit* zeigt beispielsweise, dass die Organe in folgender Weise abgenommen haben:

	1017 Grm. Verlust verteilen sich auf		Verlust von 100 Gr. frischem Organ	Verlust von 100 Gr. trocknem Organ
	frisches Organ	trocknes Organ		
Knochen	55	—	14	—
Muskeln	429	118	31	30
Leber	49	17	54	57
Nieren	7	1	26	21
Milz	6	1	67	63
Pankreas	1	—	17	—
Hoden	1	—	40	—
Lunge	3	1	18	19
Herz	0	—	3	—
Darm	21	—	18	—
Hirn u. Rückenmark	1	0	3	0
Haut m. Haaren	89	—	21	—
Fettgewebe	267	249	97	—
Blut	37	5	27	18

Merkwürdiger Weise ist das eigentliche physiologische Haustier, der Frosch, zu dergleichen Versuchen bisher sehr wenig verwendet worden, obgleich gerade Kaltblüter wegen ihrer enormen Toleranz gegen die Nahrungsentziehung vor den Warmblütern ausgezeichnet sind. Da ausserdem das Versuchsmaterial so ausserordentlich leicht zu beschaffen ist, so habe ich auf Ver-

anlassung des Herrn Prof. Dr. *Kunkel* im pharmakologischen Institut zu Würzburg derartige Versuche angestellt.

Die Versuchstiere waren Frösche, die, zu Ende Oktober 1885 gefangen, den ganzen Winter im geheizten Zimmer ohne Nahrung verbracht hatten, die ausserdem während dieser Inanitionszeit noch auf Kosten ihrer Organe die Laichproducte geliefert und das Laichgeschäft besorgt hatten, und nun natürlich im Mai und Juni (der Zeit, in welcher ich diese Versuche ausführte) hochgradig abgemagert waren.

Dieser merkwürdigen Beziehung, dass hungernde Tiere die Laichproducte zu liefern im Stande sind, sei hier mit kurzen Worten gedacht. Zuerst ist auf diese Verhältnisse von *Miescher* in Basel hingewiesen worden, der auf Grund zahlreicher Autopsien gefangener Rheinlachse die schon oft aufgestellte Behauptung bestätigte, dass diese Tiere nach dem Aufstieg in Süsswasser nichts mehr oder so gut wie nichts mehr fressen. Beim Eintritt des Fisches in Süsswasser sind seine Genitaldrüsen sehr klein und beginnen erst, nachdem er einige Zeit in Süsswasser gelebt hat, zu schwellen zu den colossalen, oft Pfunde betragenden Massen, die in den laichreifen Tieren angetroffen werden. Die Schwellung der Hoden und Eierstöcke erfolgt bei den Rheinlachsen hauptsächlich auf Kosten der Muskulatur, und zwar des Muskels, der am Seitenteil des Fisches angelagert ist. Es muss also offenbar ein Einschmelzen von Körpermaterial an der einen Stelle und ein Transportieren an eine andere Stelle (natürlich durch die Blutbahn) stattfinden.

Unsere Versuche haben ein solch auffallendes Ein-

schmelzen eines bestimmten Organs zur Lieferung der Laichproducte nicht gezeigt. Es scheinen beim Frosch diejenigen Organe, welche ihrer Masse nach eben hauptsächlich in Anspruch genommen werden können, ziemlich gleichmässig zu schmelzen. Diese Organe sind Muskulatur und Leber.

Auf das letztere Organ und besonders auf die Erforschung der mikroskopischen Veränderungen, welche seine Elementarteile bei der Inanition erfahren, haben wir nun hauptsächlich unsere Aufmerksamkeit gelenkt.

Die erste Reihe von Versuchen hatte zum Vorwurf die Bestimmung des Gewichtsverhältnisses der Leber zum ganzen Thiere.

Es wurden Frösche, sowohl ganz frisch gefangene, als auch solche von sehr langer Hungerzeit, in toto gewogen, dann die Leber sorgfältig auspräpariert und wieder gewogen und aus den erhaltenen Werten die Verhältnisszahl des Gesammtgewichtes zum Lebergewicht berechnet.

Die erwähnten Versuche sind zusammengestellt in Tabelle I.

Tabelle I.

Verhältniss des Gewichtes vom ganzen Frosch zum Lebergewicht.

Gehungerte Frösche.

Männliche Tiere.

Verhältniss	Mittel
1 : 0.0197	1 : 0.0199
: 0.0183	
0.0249	
0.0179	
0.0183	
0.0150	
0.0191	
0.0227	
0.0240	

Weibliche Tiere.

1 : 0.0103

1 : 0.0196

Frische Frösche.

Verhältniss	Mittel
1 : 0.030	1 : 0.026
1 : 0.020	
1 : 0.028	

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Gewichtsabnahme der Leber relativ grösser ist wie die des Gesammttieres. Es gehört also die Leber zu denjenigen Organen, welche bei der Einschmelzung des Tieres durch Hunger starken Gewichtsverlust erfahren.

Auch die Milz zeigt, nach einigen beiläufigen Versuchen zu schliessen, ein ähnliches Verhalten starker

Abnahme; doch ist hier die Blutmenge so wechselnd, dass ich von der Wiedergabe der Versuche Abstand nehme. Für die blosse Betrachtung ist es aber immer sofort auffallend, dass die Grössenverhältnisse von Leber und Milz stets einander parallel gehen.

Diese starke Gewichtsverminderung der Leber, die dem einmal daran gewöhnten Auge beim Vergleich von frisch gefangenen und Inanitionsfröschen beim ersten Blick auffällt, war nun auf ihre nähere Ursache zu untersuchen.

Es werfen sich hier folgende zwei Fragen auf: 1. Findet eine Verminderung der Anzahl der specifischen Leberelemente (Leberzellen) statt, oder 2. unterliegen alle Leberzellen einer solchen Abnahme ihres Volumens, dass dadurch die Gewichtsabnahme erklärbar ist?

Zur Entscheidung dieser Alternative haben wir eine Anzahl von Messungen des Durchmessers von Leberzellen in der Weise ausgeführt, dass wir von dem Querschnitt der frischen resp. der Inanitionsleber mit stumpfem Messer ein Schabpräparat herstellten und das Geschabsel mit 0.6 % Kochsalzlösung unter das Mikroskop brachten. Die Messungen wurden mit dem Ocularmikrometer ausgeführt und dann auf absolutes Mass (mm) gebracht.

Die Versuche ergaben:

Tabelle II.

Gesunder Frosch:	Durchmesser der Leberzellen	0.0180
"	" " " "	0.0190
"	" " " "	0.0190
"	" " " "	0.0183
"	" " " "	0.0201
	Mittel	0.01908
Inanitionsfrosch:	Durchmesser der Leberzellen	0.0150
"	" " "	0.0135
	Mittel	0.0143

Jede der angegebenen Zahlen ist selbst wieder Mittel aus 10 Einzelmessungen, so dass wir auf Grund dieser Versuche mit aller Bestimmtheit angeben können, dass die Leberzellen durch die Inanition eine sehr wesentliche Verkleinerung ihres Durchmessers erfahren. Da für einen ersten Ueberschlag die Annahme durchaus plausibel ist, dass das Volumen der Leber der dritten Potenz des Durchmessers der Leberzelle proportional sich verhalten wird, so würde sich aus den obigen Messungen ein Verhältniss des Volumens der frischen Leber zum Volumen der Inanitionsleber wie 6,95 : 2,92 ergeben, d. h. wie 1 : 0,42, d. h. nach diesem ersten Ueberschlag, der die Leber als nur aus Leberzellen bestehend annimmt, würde Gewicht und Volumen der Leber durch die Inanition um mehr als die Hälfte, um 68%, geschwunden sein. Da natürlich Blutcapillaren, Gallengefässe, Bindegewebe etc. einen nicht gerade verschwindenden Bruchteil des Lebervolumens ausmachen, so wird diese Zahl um ein Bestimmtes, wenn auch Weniges zu

verringern sein. Soviel ergeben diese messenden Versuche ganz unmittelbar, dass die von früheren Versuchern und auch von uns wieder beobachtete Volumen- und Gewichtsverminderung der Leber nicht durch zu Grunde gehen einer bestimmten Menge von Leberzellen selbst, sondern durch gleichmässigen Schwund, i. e. durch Kleinerwerden der Elementarteile hervorgerufen wird.

Aber nicht nur ihrer Grösse sondern auch ihrer Structur nach werden die Leberzellen durch die Inanition verändert. Das körnige Aussehen, welches das Protoplasma der normalen Leber darbietet, ist an der Inanitionsleber noch viel stärker ausgeprägt. Die Körnchen zeigen ein viel stärkeres Lichtbrechungsvermögen als die Protoplasmagranula der normalen Leberzellen; auch scheinen sie grösser. Bei Behandlung der mikroskopischen Präparate mit Aether verschwindet ein Teil dieser glänzenden Körnchen des Protoplasmainnern. Dieselben bestehen demnach aus Fett. Die Inanitionsleber ist also eine hochgradig fettig degenerierte Leber. Es bleiben nun aber doch nach der Aetherbehandlung noch Körnchen übrig, die sowohl bezüglich ihres chemischen Verhaltens als ihres mikroskopischen Ansehens nicht aus Fett bestehen können. Ihre Natur ist uns so wenig klar, wie die körnige Trübung der Pathologen.

Neben diesen in den Zellen liegenden kleinsten Fetttröpfchen findet sich in der Inanitionsleber Fett noch in einer zweiten für das mikroskopische Ansehen deutlich differenzierbaren Art abgelagert, nämlich in Form der sogenannten Lipochrone, welche in der Leber des frischen Tieres nicht vorkommen. Schon durch ganz grobe Ver-

suche ist ihr Vorhandensein in den Hungerlebern nachzuweisen. Es färbt sich nämlich der Alkohol, in dem man solche Lebern zur Härtung aufbewahrt, deutlich gelb. Ist nur der Inanitionszustand hochgradig genug ausgebildet, so vermisst man diese Reaction nicht. Frische Lebern in Alkohol gelegt, lassen denselben vollständig farblos. Viel intensiver tritt diese Reaction auf, wenn man die Inanitionslebern mit Aether verreibt; derselbe bekommt dann ein intensiv dunkelgelbes Aussehen und lässt nach seinem Verdunsten eine ganz namhafte, leicht durch Wägung bestimmbare Menge eines ölartigen Fettes zurück, welches bei verschiedenen Tieren ganz verschiedene Sättigung von hellgelb bis zu tief orange zeigt. Man bekommt mit diesen öligen Tropfen deutlich Fettreaction. Der darin enthaltene Farbstoff ist organischer Natur; er gehört zu den im engeren Sinne sogenannten Lipochromen, mit denen er die bekannten Reactionen, die wir ad hoc angestellt haben, teilt. (Jod-Jodkali färbt blau, conc. Schwefelsäure färbt violett, Salpetersäure blau-grün.) Weiter reichen ja unsere Kenntnisse über die Lipochrome überhaupt nicht. Beim mikroskopischen Betrachten erkennt man, dass diese Farbstoffe in zwei verschiedenen Nuancen vorhanden sind. (Ob es zwei verschiedene, wohl charakterisierbare Stoffe sind, können wir nicht behaupten.) Von den Stoffen ist der eine schwefelgelb, der andere deutlich gelb-rot. Es ist bald mehr von dem einen, bald mehr von dem anderen vorhanden: daher die verschiedene Nüancierung der verschiedenen Aetherauszüge Die Lipochrome sind beträchtlich grösser als die vorher beschriebenen farblosen Fetttröpfchen, mindestens

von doppeltem Durchmesser. An einzelnen Schnittpräparaten erkennt man deutlich, dass die Lipochromtropfen in Leberzellen eingeschlossen sind. Ob das für alle gilt, ist nicht mit Sicherheit festzustellen. Insbesondere lässt sich nichts Bestimmtes über ihr örtliches Verhältniss zu den Leberzellen bezüglich derjenigen Lipochromtropfen behaupten, welche sich massenhaft in der Nähe von Haufen des auch in der normalen Leber vorkommenden, in der Inanitionsleber vermehrten Pigmentes vorfinden.

Was die letzterwähnten Haufen normalen Pigmentes angeht, so lässt sich einstweilen nur an den unschwer an denselben wahrnehmbaren Farbunterschieden erkennen, dass sie ein Gemisch von Stoffen verschiedener Herkunft und Bedeutung sein müssen.

Die Vermehrung des, wie schon erwähnt, auch beim gesunden Tier in rundlichen Körnern reichlich vorkommenden braunen Leberpigmentes in der Inanitionsleber ist keine scheinbare, nur durch die Rarefication des Lebergewebes vorgetäuschte. Denn während man in der normalen Leber solche Pigmentkörner nur einzeln und als wohlabgegrenzte, runde, von dem übrigen Gewebe differenzierte Knollen vorfindet, ist das braunschwarze Pigment in der Inanitionsleber oft zu grösseren Platten verbunden, welche eine unregelmässig zackige Begrenzung zeigen. Genaueres Zusehen lehrt, dass diese dunkeln Pigmentanhäufungen sich mit dem Auge und durch chemische Reagentien in verschiedene Bestandteile auflösen lassen. Man kann heller gelbe von dunkelbraunen und ganz schwarzen Teilen wohl unterscheiden.

Das dunkelbraune und das schwarze Pigment scheint dasselbe zu sein und nur nach der Dichtigkeit der Anhäufung der einzelnen Körnchen, in die es sich durch starke Vergrösserung auflösen lässt, dem Auge den verschiedenen Farbeneindruck zu vermitteln. Gegen chemische Reagentien verhalten sich die braunen und die schwarzen Schollen auch gleich indifferent: unlöslich und (in der Farbe) unveränderbar.

Das gelbe Pigment, welches dem Auge (wohl verschieden von den Lipochromtröpfchen) einen gleichartigen Eindruck macht, verhält sich gegenüber chemischen Reactionen so, dass man an verschiedene darin enthaltene Dinge denken muss. Einzelne Teile (Körner desselben) geben nämlich sowohl mit Schwefelammonium als mit Ferrocyankali die Eisenreaction. Es treten die eigentümlichen grünlich-schwarzen resp. grün-blauen Verfärbungen auf. Beide Farbenreactionen sind an das vorausgegangene Behandeln mit Salzsäure gebunden. Wir bemerken ausdrücklich, dass nicht die ganze Masse des wohl erkennbaren gelben Pigmentes die Eisenreaction giebt, also Eisenoxydhydrat ist: im Gegenteil bleibt durch die beschriebenen Reagentien immer die grössere Menge unverändert in seiner gelben Farbe liegen. Diese letzterwähnten gelben Massen lassen manchmal mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit den Eindruck aufkommen, als handle es sich um Reste roter Blutkörperchen.

Am Schlusse dieser Arbeit, welche im pharmakologischen Institut der Universität Würzburg ausgeführt wurde, ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Kunkel, sowie dem Assistenten des Instituts, Herrn Dr. Siebel, für die mir geleistete Hülfe an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.